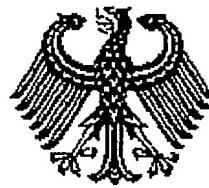


BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

29 DEC 2004

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung****Aktenzeichen:** 103 55 223.5**Anmeldetag:** 26. November 2003**Anmelder/Inhaber:** Institut für Pflanzenbiochemie (IPB), 06120 Halle/DE**Bezeichnung:** Neue Makrocyclen zur Behandlung von Krebskrankungen**IPC:** C 07 D, A 61 K, A 61 P**Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.**

München, den 17. Dezember 2004
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

A handwritten signature consisting of the letters "SL" above a horizontal line, followed by the name "Stremme" written below it.

Stremme



VERTRAULICH
CONFIDENTIAL

(IPB-NWC) Erfinder:

L.A. Wessjohann, U. Eichelberger; T. Tran Thi Phuong

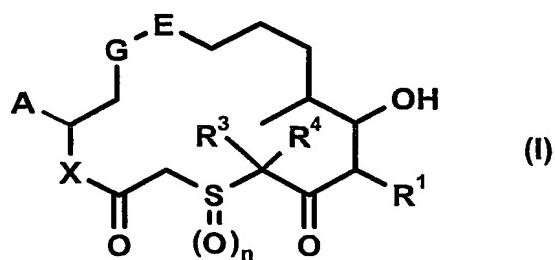
5

Neue Makrocyclen zur Behandlung von Krebserkrankungen

Epothilone (DE 4138042) sind Naturstoffe mit außerordentlicher biologischer Wirkung, z.B. als 10 Mitosehemmer, Mikrotubuli-modifizierende Agenzien, Cytotoxica oder Fungizide. Insbesondere verfügen sie über Paclitaxel-ähnliche Eigenschaften und übertreffen Paclitaxel (Taxol[®]) in einigen Tests noch an Aktivität. Einige Derivate befinden sich derzeit in klinischen 15 Studien zur Behandlung von Krebsleiden (Nicolaou et al. Angew. Chem. Int. Ed. 1998, 37, 2014-2045; Flörsheimer et al. Expert Opin. Ther. Patents 2001, 11, 951-968).

Ziel der vorliegenden Erfindung war es, neue 20 epothilonartige Derivate bereitzustellen, die ein besseres Profil bezüglich ihres präklinischen und klinischen Entwicklungspotentials aufweisen.

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der 25 allgemeinen Formel (I):



worin

BEST AVAILABLE COPY

A ein Heteroalkyl-, ein Heterocycloalkyl-, ein
 Heteroalkylcycloalkyl-, ein Heteraryl- oder ein
 Heterarylalkylrest ist,

5

G-E aus folgenden Gruppen ausgewählt ist,



oder Teil eines gegebenenfalls substituierten Cyclopropylrings ist,

10

n gleich 0, 1 oder 2 ist,

R¹ eine C₁-C₄-Alkyl- oder eine C₃-C₄-Cycloalkylgruppe ist,

15 X ein Sauerstoffatom oder eine Gruppe der Formel NR² ist,
 wobei R² ein Wasserstoffatom, OH, NH₂, NH(Alkyl),
 N(Alkyl)₂, ein Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl-, Heteroalkyl-,
 Aryl-, Heteraryl-, Cycloalkyl-, Alkylcycloalkyl-,
 Heteroalkylcycloalkyl-, Heterocyclo-alkyl-, Aralkyl- oder
 20 ein Heteroaralkylrest ist und

R³ und R⁴ unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine C₁-C₄-Alkylgruppe oder zusammen Teil einer Cycloalkylgruppe mit 3 oder 4 Ringatomen sind, bevorzugt Methyl

25

oder ein pharmakologisch akzeptables Salz, Solvat, Hydrat oder eine pharmakologisch akzeptable Formulierung derselben.

30 Der Ausdruck Alkyl bezieht sich auf eine gesättigte, geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffgruppe, die

1 bis 20 Kohlenstoffatome, vorzugsweise 1 bis 12 Kohlenstoffatome, besonders bevorzugt 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist, z.B. die Methyl-, Ethyl-, Isopropyl-, Isobutyl-, tert-Butyl, n-Hexyl-, 2,2-Dimethylbutyl-
5 oder n-Octylgruppe.

- Die Ausdrücke Alkenyl und Alkinyl beziehen sich auf zumindest teilweise ungesättigte, geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffgruppen, die 2 bis 20 Kohlenstoffatome, vorzugsweise 2 bis 12 Kohlenstoffatome, besonders bevorzugt 2 bis 6 Kohlenstoffatome aufweisen, z. B. die Allyl-, Acetylenyl-, Propargyl-, Isoprenyl- oder Hex-2-enyl-Gruppe.
- 10 15 Der Ausdruck Heteroalkyl bezieht sich auf eine Alkyl-, eine Alkenyl- oder eine Alkinyl-Gruppe, in der ein oder mehrere (bevorzugt 1, 2 oder 3) Kohlenstoffatome durch ein Sauerstoff-, Stickstoff-, Phosphor-, Bor- oder Schwefelatom ersetzt sind (bevorzugt Sauerstoff, Schwefel oder 20 Stickstoff), z.B. eine Alkyloxy-Gruppe wie z.B. Methoxy oder Ethoxy, oder eine Methoxymethyl-, Nitril-, Methylcarboxyalkylester- oder 2,3-Dioxyethyl-Gruppe. Der Ausdruck Heteroalkyl bezieht sich des weiteren auf eine Carbonsäure oder eine von einer Carbonsäure abgeleitete 25 Gruppe wie z. B. Acyl, Acyloxy, Carboxyalkyl, Carboxyalkylester z.B. Methyl-carboxyalkylester, Carboxyalkylamid, Alkoxycarbonyl oder Alkoxycarbonyloxy.

Der Ausdruck Cycloalkyl bzw. Cyclo- bezieht sich auf eine gesättigte oder teilweise ungesättigte cyclische Gruppe, die einen oder mehrere Ringe aufweist, die ein Gerüst bilden, welches 3 bis 14 Kohlenstoffatome, vorzugsweise 3

bis 10 Kohlenstoffatome enthält, z.B. die Cyclopropyl-, Cyclohexyl-, Tetralin- oder Cyclohex-2-enyl-Gruppe.

Der Ausdruck Heterocycloalkyl bzw. Heterocyclo- bezieht sich auf eine Cycloalkylgruppe wie oben definiert, in der ein oder mehrere (bevorzugt 1, 2 oder 3) Kohlenstoffatome durch ein Sauerstoff-, Stickstoff-, Phosphor- oder Schwefelatom ersetzt sind und kann beispielsweise für die Piperidin-, Morpholin-, Tetrahydrofuran-,
10 Tetrahydrothiophen-, N-Methylpiperazin- oder N-Phenyl-piperazin-Gruppe stehen.

Die Ausdrücke Alkylcycloalkyl bzw. Heteroalkylcycloalkyl beziehen sich auf Gruppen, die entsprechend den obigen 15 Definitionen sowohl Cycloalkyl- bzw. Heterocycloalkyl- wie auch Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl- und/oder Heteroalkylgruppen enthalten.

Der Ausdruck Aryl bzw. Ar bezieht sich auf eine 20 aromatische Gruppe, die einen oder mehrere Ringe hat, und durch ein Gerüst gebildet wird, das 5 bis 14 Kohlenstoffatome, vorzugsweise 5 oder 6 bis 10 Kohlenstoffatome enthält z.B. eine Phenyl-, Naphthyl-, 2-, 3- oder 4-Methoxyphenyl-, 2-, 3- oder 4-Ethoxyphenyl-, 25 4-Carboxyphenylalkyl- oder 4-Hydroxyphenyl-Gruppe.

Der Ausdruck Heteroaryl bezieht sich auf eine Aryl-Gruppe, in der ein oder mehrere (bevorzugt 1, 2 oder 3) Kohlenstoffatome durch ein Sauerstoff-, Stickstoff-, Phosphor- oder Schwefelatom ersetzt sind, z.B. die 30 4-Pyridyl-, 2-Imidazolyl-, 3-Pyrazolyl-, Oxazolyl-, Thiazolyl-, Thiophen- und Isochinolinyl-Gruppe.

Die Ausdrücke Aralkyl bzw. Heteroaralkyl beziehen sich auf Gruppen, die entsprechend den obigen Definitionen sowohl Aryl- bzw. Heteroaryl- wie auch Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl- und/oder Heteroalkyl- und/oder Cycloalkyl- und/oder Heterocycloalkylgruppen enthalten, z.B. die Tetrahydroisochinolinyl-, Benzyl-, 2- oder 3-Ethyl-indolyl- oder 4-Methylpyridino-Gruppe.

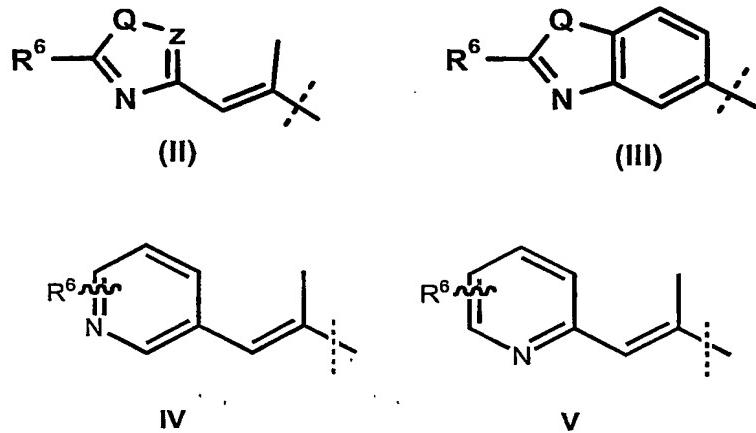
Die Ausdrücke Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, Heteroalkyl, Cycloalkyl, Heterocycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Aralkyl und Heteroaralkyl sowie "gegebenenfalls substituiert" beziehen sich auch auf Gruppen, in denen ein oder mehrere Wasserstoffatome solcher Gruppen durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome oder OH, SH, NH₂ oder NO₂-Gruppen er-
setzt sind. Diese Ausdrücke beziehen sich weiterhin auf Gruppen, die mit unsubstituierten Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl-, Heteroalkyl-, Cycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Aryl-, Heteroaryl-, Aralkyl- oder Heteroaralkyl-Gruppen substituiert sind.

Verbindungen der Formel (I) können aufgrund ihrer Substitution ein oder mehrere Chiralitätszentren enthalten. Die vorliegende Erfindung umfasst daher sowohl alle reinen Enantiomere und alle reinen Diastereomere, als auch deren Gemische in jedem Mischungsverhältnis. Des weiteren sind von der vorliegenden Erfindung auch alle cis/trans-Isomeren der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) sowie Gemische davon umfasst.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I) wobei A eine Gruppe der Formel -C(CH₃)=CHR⁵, -C(C₂H₅)=CHR⁵, -C(Cl)=CHR⁵ oder -CH=CHR⁵ ist, wobei R⁵ ein Heteroaryl- oder ein Heteroarylalkylrest ist.

Des weiteren bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I) wobei A die allgemeine Formel (II) bis (V), bevorzugt (II) oder (III) aufweist:

5



- 10 wobei Q ein Schwefelatom, ein Sauerstoffatom oder eine Gruppe der Formel NR⁷ ist, wobei R⁷ ein Wasserstoffatom, eine C₁-C₄-Alkylgruppe oder eine C₁-C₄-Heteroalkylgruppe ist, z ein Stickstoffatom oder eine CH-Gruppe ist und R⁶ eine Gruppe der Formel OR⁸ oder NHR⁸, eine Alkyl-, 15 Alkenyl, Alkinyl- oder eine Heteroalkylgruppe (bevorzugt eine Gruppe der Formel CH₂OR⁸ oder CH₂NHR⁸) ist, wobei R⁸ ein Wasserstoffatom, eine C₁-C₄-Alkylgruppe oder eine C₁-C₄-Heteroalkylgruppe (bevorzugt ein Wasserstoffatom) ist.

20 Besonders bevorzugt ist z eine CH-Gruppe.

Wiederum bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I) wobei Q ein Schwefelatom oder ein Sauerstoffatom ist.

- 25 Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I) wobei R⁶ eine Gruppe der Formel CH₃, CH₂OH oder CH₂NH₂ ist.

Weiter bevorzugt ist R² ein Wasserstoffatom oder eine C₁-C₄-Alkylgruppe (besonders bevorzugt ein Wasserstoffatom).

- 5 Des weiteren bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I) wobei X ein Sauerstoffatom ist.

Ausserdem ist R¹ bevorzugt eine Methyl, Ethyl oder eine Propylgruppe; besonders bevorzugt eine Methylgruppe.

10

Wiederum bevorzugt sind R³ und R⁴ Methylgruppen.

Beispiele für pharmakologisch akzeptable Salze der Verbindungen der Formel (I) sind Salze (oder Mischsalze) von physiologisch akzeptablen Mineralsäuren wie Salzsäure, Schwefelsäure und Phosphorsäure oder Salze von organischen Säuren wie Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Milchsäure, Essigsäure, Trifluoressigsäure, Zitronensäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure und Salicylsäure. Verbindungen der Formel (I) können solvatisiert, insbesondere hydratisiert sein. Die Hydratisierung kann z.B. während des Herstellungsverfahrens oder als Folge der hygroskopischen Natur der anfänglich wasserfreien Verbindungen der Formel (I) auftreten. Wenn die Verbindungen der Formel (I) asymmetrische C-Atome enthalten, können sie entweder als achirale Verbindungen, Diastereomeren-Gemische, Gemische von Enantiomeren oder als optisch reine Verbindungen vorliegen. Des weiteren sind von der vorliegenden Erfindung auch alle cis/trans-Isomeren der vorliegenden Verbindungen der allgemeinen Formel (I) sowie Gemische davon umfasst.

Die pharmazeutischen Zusammensetzungen gemäß der vorliegenden Erfindung enthalten mindestens eine Verbindung der Formel (I) als Wirkstoff und fakultativ Trägerstoffe und/oder Adjuvantien.

5

Die Pro-Drugs (siehe z. B. R. B. Silverman, Medizinische Chemie, VCH Weinheim, 1995, Kapitel 8, S. 361ff), die ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind, bestehen aus einer Verbindung der Formel (I) und mindestens einer pharmakologisch akzeptablen Schutzgruppe, die unter physiologischen Bedingungen abgespalten wird, z.B. einer Alkoxy-, Aralkyloxy-, Acyl- oder Acyloxy-Gruppe, wie z.B. einer Ethoxy-, Benzyloxy-, Acetyl- oder Acetyloxy-Gruppe..

15

Die therapeutische Verwendung der Verbindungen der Formel (I), ihrer pharmakologisch akzeptablen Salze bzw. Solvate und Hydrate sowie Formulierungen und pharmazeutischen Zusammensetzungen liegt ebenfalls im Rahmen der vorliegenden Erfindung.

Auch die Verwendung dieser Wirkstoffe zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Krebserkrankungen ist Gegenstand der vorliegenden Erfindung. Im allgemeinen werden Verbindungen der Formel (I) unter Anwendung der bekannten und akzeptablen Modi, entweder einzeln oder in Kombination mit einem beliebigen anderen therapeutischen Mittel verabreicht. Solche therapeutisch nützlichen Mittel können auf einem der folgenden Wege verabreicht werden: oral, z.B. als Dragees, überzogene Tabletten, Pillen, Halbfeststoffe, weiche oder harte Kapseln, Lösungen, Emulsionen oder Suspensionen; parenteral, z.B. als injizierbare Lösung; rektal als Suppositorien; durch

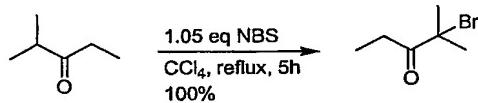
- Inhalation, z.B. als Pulverformulierung oder Spray, transdermal oder intranasal. Zur Herstellung solcher Tabletten, Pillen, Halbfeststoffe, überzogenen Tabletten, Dragees und harten Gelatinekapseln kann das therapeutisch verwendbare Produkt mit pharmakologisch inerten, anorganischen oder organischen Arzneimittelträgersubstanzen vermischt werden, z.B. mit Lactose, Sucrose, Glucose, Gelatine, Malz, Silicagel, Stärke oder Derivaten derselben, Talkum, Stearinsäure oder ihren Salzen, Trockenmagermilch und dgl. Zur Herstellung von weichen Kapseln kann man Arzneimittelträgerstoffe wie z.B. pflanzliche Öle, Petroleum, tierische oder synthetische Öle, Wachs, Fett, Polyole einsetzen. Zur Herstellung von flüssigen Lösungen und Sirups kann man Arzneimittelträgerstoffe wie z.B. Wasser, Alkohole, wäßrige Salzlösung, wäßrige Dextrose, Polyole, Glycerin, pflanzliche Öle, Petroleum, tierische oder synthetische Öle verwenden. Für Suppositorien kann man Arzneimittelträgerstoffe wie z.B. pflanzliche Öle, Petroleum, tierische oder synthetische Öle, Wachs, Fett und Polyole verwenden. Für Aerosol-Formulierungen kann man komprimierte Gase, die für diesen Zweck geeignet sind, wie z.B. Sauerstoff, Stickstoff, Edelgase und Kohlendioxid einsetzen. Die pharmazeutisch verwendbaren Mittel können auch Zusatzstoffe zur Konservierung, Stabilisierung, Emulgatoren, Süßstoffe, Aromastoffe, Salze zur Veränderung des osmotischen Drucks, Puffer, Umhüllungszusatzstoffe und Antioxidantien enthalten.
- Kombinationen mit anderen therapeutischen Mitteln können weitere Wirkstoffe beinhalten, die gewöhnlich zur Behandlung von Krebserkrankungen eingesetzt werden.

Zur Behandlung von Krebserkrankungen kann die Dosis der erfindungsgemäßen biologisch aktiven Verbindung innerhalb breiter Grenzen variiieren und kann auf den individuellen Bedarf eingestellt werden. Im allgemeinen ist eine Dosis von 1 µg bis 100 mg/kg Körpergewicht pro Tag geeignet, wobei eine bevorzugte Dosis 10 µg bis 25 mg/kg pro Tag ist. In geeigneten Fällen kann die Dosis auch unter oder über den oben angegebenen Werten liegen.

10

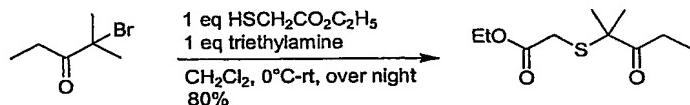
Beispiel

15 2-Bromo-2-methyl-pentan-3-on



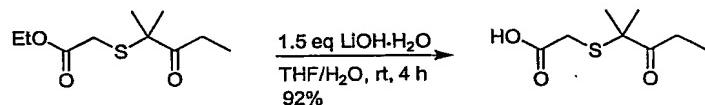
(1,1-Dimethyl-2-oxo-butylsulfanyl)-essigsäureethylester

20

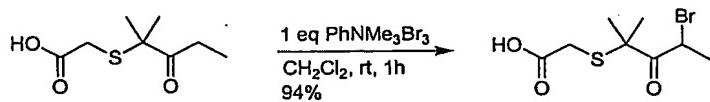


(1,1-Dimethyl-2-oxo-butylsulfanyl)-essigsäure

25

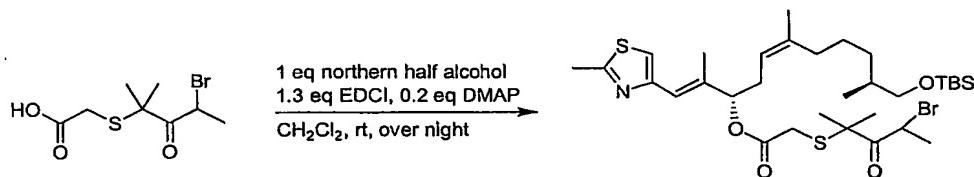


(1,1-Dimethyl-2-oxo-3-bromo-butylsulfanyl)-essigsäure



(1,1-Dimethyl-2-oxo-3-bromo-butylsulfanyl)-essigsäure

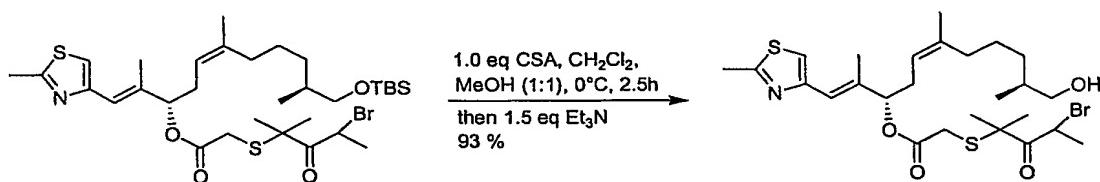
- 5 (3*Z*,8*S*)-9-(tert-butyl-dimethyl-silyloxy)-4,8-dimethyl-1-[(1*E*)-1-methyl-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-non-3-enylester



- 10 Die Synthesé des "northern half alcohol" ist in WO0232844 beschrieben

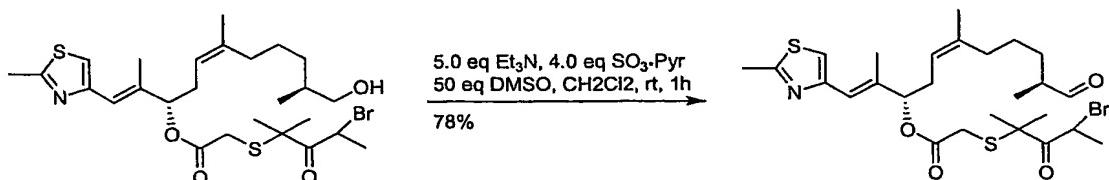
(1,1-Dimethyl-2-oxo-3-bromo-butylsulfanyl)-essigsäure

- 15 (3*Z*,8*S*)-4,8-dimethyl-1-[(1*E*)-1-methyl-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-non-3-enylester



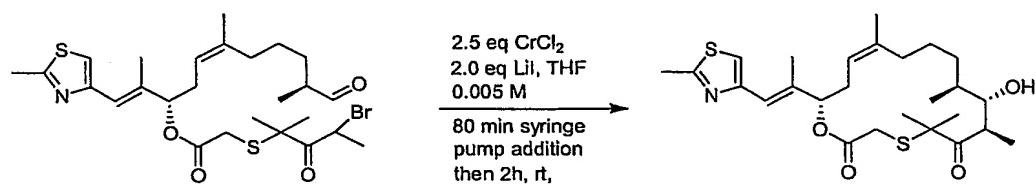
(1,1-Dimethyl-2-oxo-3-bromo-butylsulfanyl)-essigsäure

- 20 (3*Z*,8*S*)-4,8-dimethyl-1-[(1*E*)-1-methyl-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-9-oxo-non-3-enylester



(7*R*,8*R*,9*S*,13*Z*)-8-Hydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-[(1*E*)-1-methyl-2(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-1-oxa-4-thia-cyclo-hexadec-13-en-2,6-dion

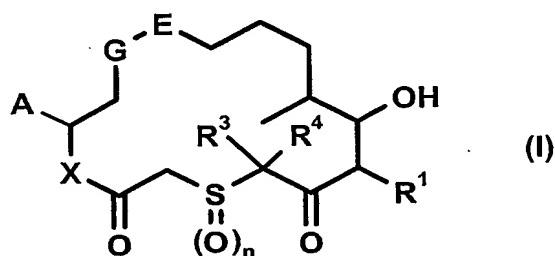
5



Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel (I):

5



worin

10 A ein Heteroalkyl-, ein Heterocycloalkyl-, ein Heteroalkylcycloalkyl-, ein Heteroaryl- oder ein Heteroarylalkylrest ist,

G-E aus folgenden Gruppen ausgewählt ist,



15 oder Teil eines gegebenenfalls substituierten Cyclopropylrings ist,

n gleich 0, 1 oder 2 ist,

20 R¹ eine C₁-C₄-Alkyl- oder eine C₃-C₄-Cycloalkylgruppe ist,

25 X ein Sauerstoffatom oder eine Gruppe der Formel NR² ist, wobei R² ein Wasserstoffatom, OH, NH₂, NH(Alkyl), N(Alkyl)₂, ein Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl-, Heteroalkyl-, Aryl-, Heteroaryl-, Cycloalkyl-,

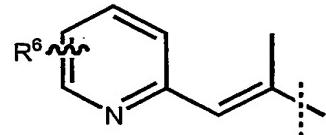
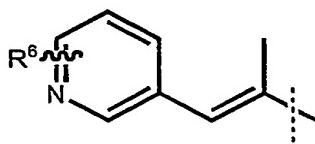
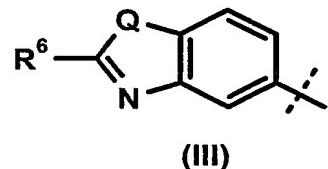
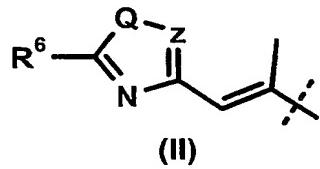
Alkylcycloalkyl-, Heteroalkylcycloalkyl-,
 Heterocyclo-alkyl-, Aralkyl- oder ein
 Heteroaralkylrest ist und

5 R³ und R⁴ unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom,
 eine C₁-C₄-Alkylgruppe oder zusammen Teil einer
 Cycloalkylgruppe mit 3 oder 4 Ringatomen sind,

10 oder ein pharmakologisch akzeptables Salz, Solvat,
 Hydrat oder eine pharmakologisch akzeptable Formu-
 lierung derselben.

15 2. Verbindungen nach Anspruch 1, wobei A eine Gruppe
 der Formel -C(CH₃)=CHR⁵, -C(C₂H₅)=CHR⁵, -C(Cl)=CHR⁵
 oder -CH=CHR⁵ ist, wobei R⁵ ein Heteroaryl- oder ein
 Heteroarylalkylrest ist.

20 3. Verbindungen nach Anspruch 1, wobei A die allgemeine
 Formel (II) bis (V), bevorzugt (II) oder (III) aufweist:



worin

25 Q ein Schwefelatom, ein Sauerstoffatom oder eine
 Gruppe der Formel NR⁷ ist, wobei R⁷ ein

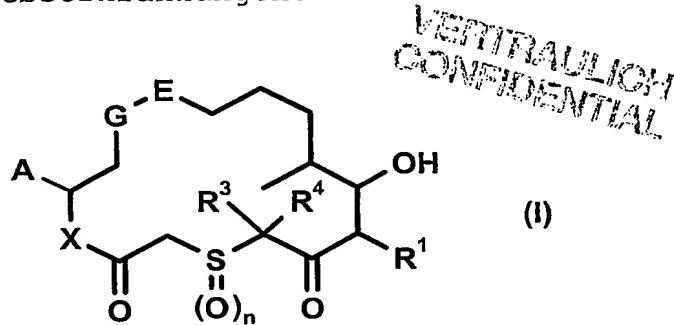
- Wasserstoffatom, eine C₁-C₄-Alkylgruppe oder eine C₁-C₄-Heteroalkylgruppe ist, z ein Stickstoffatom oder eine CH-Gruppe ist und R⁶ eine Gruppe der Formel OR⁸ oder NHR⁸, eine Alkyl-, Alkenyl, Alkinyl- oder eine Heteroalkylgruppe ist, wobei R⁸ ein Wasserstoffatom, eine C₁-C₄-Alkylgruppe oder eine C₁-C₄-Heteroalkylgruppe ist.
5. Verbindungen nach Anspruch 3, wobei z eine CH-Gruppe ist.
10. Verbindungen nach Anspruch 3 oder 4, wobei Q ein Schwefelatom oder ein Sauerstoffatom ist.
15. 6. Verbindungen nach einem der Ansprüche 3 bis 5, wobei R⁶ eine Gruppe der Formel CH₃, CH₂OH oder CH₂NH₂ ist.
7. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei X ein Sauerstoffatom ist.
20. 8. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 7, wobei R¹ eine Methylgruppe ist.
25. 9. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 8, wobei R³ und R⁴ Methylgruppen sind.
30. 10. (1,1-Dialkyl-2-oxo-butylsulfanyl)-essigsäure und deren Derivate als Bausteine zur Synthese von Verbindungen (I). Derivate sind Verbindungen mit Variationen analog zum C₁-C₆-Baustein des 3-Thiaepothilons (I), besonders Sulfoxide, Sulfon, Ester, Amide, 3-Haloderivate, besonders bevorzugt (3-Bromo-1,1-dimethyl-2-oxo-butylsulfanyl)-

essigsäure ester von Methanol und Ethanol, und deren Sulfoxide.

- 5 11. Pharmazeutische Zusammensetzung, die eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 9 und fakultativ Trägerstoffe und/oder Adjuvanzien enthalten.
- 10 12. Verwendung einer Verbindung oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 10 zur Behandlung von Krebserkrankungen.

Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Makrocyclen der
5 allgemeinen Formel (I) sowie deren Verwendung zur
Behandlung von Krebserkrankungen.



Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/EP04/013451

International filing date: 26 November 2004 (26.11.2004)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: DE
Number: 103 55 223.5
Filing date: 26 November 2003 (26.11.2003)

Date of receipt at the International Bureau: 26 January 2005 (26.01.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse